Aus der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln.
(Dirigierender Arzt: Oberarzt Dr. I. Zadek.)

Die pathogenetischen Beziehungen des Diabetes Mellitus zur perniciösen Anaemie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin,

vorgelegt von

Max Benjamin
aus Memel.

Tag der Promotion: 8. Februar 1934.

1934.

Druck: Handelsdruckerei C. Trute, Quakenbrück i. Hann.

66

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Gocht.

Referent: Prof. Dr. Ehrmann.

Korreferent: Prof. Dr. Goldscheider.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Alle Versuche, die Aetiologie der perniciösen Anaemie zu erklären, sind bisher erfolglos geblieben. Während ein Teil der Autoren den Standpunkt vertritt, daß exogene Störungen Ursache der Perniciosa sind, werden von anderen hierfür konstitutionell-endogene Faktoren in den Vordergrund gerückt. Unter diesen haben FABER angeborene bzw. frühzeitig erworbene Veränderungen der Magenschleimhaut, PAPPENHEIM u. a. Störungen im Lipoidstoffwechsel in kausalem Zusammenhang mit dem Morbus Biermer zu bringen gesucht. Mit dem Hervortreten der Bedeutung der Blutdrüsen in der Pathologie wurde versucht, auch die perniciöse Anaemie mit Störungen des innersekretorischen Systems in Zusammenhang zu bringen (PAPPENHEIM, NAEGELI, SCHAUMANN). Den anfänglich reinen Hypothesen ist dann durch zahlreiche Untersuchungen über Beziehungen zwischen Blutbildung und endokrinem Apparat eine festere Grundlage gegeben worden. Es wurden genetische Zusammenhänge zwischen Chlorose und ovariellen Störungen, schweren sekundären Anaemien und Addisonscher Krankheit, Erythropoese und Thyreoideafunktion gefunden. Daneben stellte man leichtere Veränderungen des Blutbildes bei den verschiedensten Störungen der inneren Sekretion, insbesondere bei den Hyperthyreosen (Kochersches Blutbild) fest. Es lag nahe, das gehäufte Auftreten der Anaemia perniciosa im Verlauf der Gravidität und zu Beginn der senilen Involution ebenfalls durch ein mangelhaftes Zusammenspiel innersekretorischer Drüsen und blutbildender Organe zu erklären. Aus den im Vollstadium bei Biermerscher Anaemie selten fehlenden Störungen im Wasserhaushalt glaubte man einen Schluß auf eine Erkrankung der Hypophyse ziehen zu können, während die oft vorhandene abnorm hohe Zuckertoleranz für eine Beteiligung der Thyreoidea sprach. Die therapeutische Wirksamkeit des Thyreoidins, die allerdings von manchen Autoren nicht in vollem Umfang bestätigt werden konnte (ZADEK, MENDERSHAUSEN), sollte einen experimentellen Beweis für die Beteiligung der Schilddrüse an der Pathogenese der perniciösen Anaemie liefern (EPPINGER und HOLLER). Diese Autoren finden sogar bei mehreren Fällen von perniciöser Anaemie die Schilddrüse jodfrei. Auch deutete eine hin

und wieder beobachtete Pigmentanomalie auf eine Funktionsstörung der Nebennieren hin (STEPHAN). So gibt es nahezu kein innersekretorisches Organ, das nicht in Beziehung zur Perniciosa gebracht worden wäre.

Die pathologisch anatomischen Untersuchungen der innersekretorischen Drüsen bei perniciöser Anaemie, die bisher in der Literatur vorliegen, sind nicht sehr zahlreich. Zunächst haben FOERSTERLING, BITTORF und SCHUERANG lediglich die Nebennieren untersucht, an denen sie charakteristische Befunde nicht haben ermitteln können. Eine systematische histologische Untersuchung der innersekretorischen Drüsen stammt von MENDERSHAUSEN (aus der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln), der gleichzeitig die zahlreichen Hypothesen der Perniciosaätiologie einer gründlichen Nachprüfung unterzog. Das untersuchte Material umfaßte 13 Fälle, die sämtlich die charakteristischen, klinischen und haematologischen Merkmale der Perniciosa (Glossitis, Achylie, hyperchrome und oft megaloblastische Anaemie, gesteigerte Haemolyse) und die mit der Krankheit einhergehenden anatomischen Veränderungen (erythropoetisches Knochenmark, schwere Anaemie und Haemosiderose der inneren Organe, Schleimhautatrophie des Magens und der Zunge, Tigerung der Herzmuskulatur) zeigten. MENDERSHAUSEN faßt die Ergebnisse seiner Untersuchungen an der Hypophyse, Pankreas, Nebennieren, Ovarien und Testes dahin zusammen, daß die an diesen Organen häufig anzutreffenden, von der Norm abweichenden, Befunde belangloser Natur sind und kaum mit der Perniciosa in irgendeinen pathogenetischen Zusammenhang gebracht werden können. Nur die Schilddrüse zeigt in der Mehrzahl der Fälle schwerere Veränderungen im Sinne einer Parenchymatrophie mit lymphocytären Infiltraten von wechselnder Intensität, vereinzelt auch mit Mehrbildung von Kolloid.

Zur Entscheidung der Frage, ob die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüse als Ursache der perniciösen Anaemie anzusprechen sind, greift MENDERSHAUSEN auf die MANSFELDschen Tierversuche zurück. In großzügigen Versuchen an Kaninchen beobachtete MANSFELD nach Exstirpation der Glandula thyreoidea fast regelmäßig das Auftreten einer oft beträchtlichen Blutarmut, die aber nie das Kriterium der für den Morbus Biermer charakteristischen megaloblastischen Knochenmarksreaktion trägt. Diese Beobachtungen werden auch von RECKZEH bestätigt. Die Blutveränderungen entsprechen denen bei hypochromen Anaemien, die man auch bei menschlichen Hypothyreosen, insbesondere beim Kretinismus kennt. Die leichteren der eben erwähnten Schilddrüsenveränderungen können beobachtet werden, ohne daß es zu den geringsten nachweisbaren Störungen im haematopoetischen Apparat kommt. Daher ist es wahrscheinlicher, daß die Schilddrüsenveränderungen beim Morbus Biermer nicht ursächlicher sondern sekundärer Natur sind, hervorgeru-

fen durch dasselbe Toxin, das auch zur Knochenmarksschädigung und damit zur perniciösen Anaemie führt. Bei dieser Auffassung müssen wir — analog den oft beobachteten Veränderungen des Rückenmarkes — mit einer der Grundkrankheit koordinierten Störung rechnen. Dennoch bleibt der entzündliche Charakter der Schilddrüsenatrophie auffallend, während wir ja sonst nur degenerative Veränderungen beim Morbus Biermer anzutreffen pflegen. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß nur bei bestehender innersekretorischer Störung durch eine neue Noxe die charakteristische hyperchrome Anaemie ausgelöst wird. Eine bereits vorhandene Erkrankung der Schilddrüse könnte danach eine Disposition für die Entstehung der perniciösen Anaemie abgeben, eine Annahme, die durch Untersuchungen MANSFELDS gestützt wird. MANSFELD beobachtete, daß bei sonst gesunden Kaninchen nach experimentell erzeugter Blutarmut, die Blutregeneration sich im Sinne einer sekundären hypochromen Anaemie vollzieht, während bei thyreoidektomierten Tieren bald nach dem Aderlaß ein hyperchromes Blutbild auftritt, das lange Zeit — bis zu dem oft nicht erreichten status quo ante — bestehen bleibt (auch WAELCHI und DUBOIS). So könnten wir auch beim Morbus Biermer vermuten, daß eine Erkrankung der Schilddrüse die Art der Anaemie und den Typus der Blutregeneration beeinflußt. Eine endgültige Entscheidung zwischen diesen beiden Hypothesen kann nach MENDERSHAUSEN, dem auch wir zustimmen müssen, die pathologisch-anatomische Forschung allein nicht herbeiführen.

Die Beschäftigung mit der Bedeutung endokriner Drüsen für den Morbus Biermer führte schließlich dazu, das pathologisch-anatomische und funktionelle Verhalten des Pankreas bei dieser Krankheit zu studieren. Ist eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, insbesondere des Langhansschen Apparates, nachzuweisen, so werden auch Beziehungen dieser Anaemie zum Diabetes mellitus wahrscheinlich. Diese Fragen werden in letzter Zeit eingehend diskutiert und insbesondere wird versucht, genetische und funktionelle Zusammenhänge zwischen Anaemia perniciosa und Diabetes mellitus zu ermitteln. Dabei kommt der statistischen Erfassung eines gleichzeitigen Zusammentreffens beider Krankheiten größte Bedeutung zu. Auch die Fragen nach der Priorität und der wechselseitigen klinischen Beeinflussung müssen eingehend untersucht werden.

In der umfassenden Monographie der Anaemia perniciosa von SCHAUMANN findet sich eine eigene Beobachtung der Kombination beider Krankheiten noch nicht. Wohl aber wird vom Verfasser ein von PARKINSON gesehener Fall von Biermerscher Anaemie bei gleichzeitiger Glykosurie erwähnt. Auch NAEGELI und FAHR beobachten nur vereinzelt kombinierte Erkrankungsfälle. Die erste systematische Zusammenstellung aus der amerikanischen Literatur (9 Fälle) bringt HITZROT. Er betont, daß sowohl die

Anaemie als auch der Diabetes z u e r s t auftreten können und hält das Zusammentreffen beider Krankheiten, die ganz unabhängig und ohne jede Beeinflussung zu verlaufen pflegen, für einen Zufall. Nach Ansicht des Verfassers müßte, wenn dem häufigen Fehlen der freien Salzsäure im Magensaft des Diabetikers eine wesentliche Rolle für die Pathogenese der perniciösen Anaemie zukäme, ein gehäuftes Auftreten beider Erkrankungen bei demselben Patienten erwartet werden. In seiner Arbeit teilt HITZROT die Krankengeschichte eines über längere Zeit beobachteten Patienten mit, der an einem mittelschweren, durch Diät und Insulin gut beeinflußbaren, Diabetes erkrankte und erst einige Monate später mit den typischen Zeichen einer Perniciosa zur Wiederaufnahme kam; nach Lebertherapie trat in kurzer Zeit prompte Besserung ein. Aehnliche Beobachtungen stammen von GOUDSMIT. GOUDSMIT bestätigt das seltene Zusammentreffen beider Erkrankungen und kommt auf Grund von 11 Krankheitsfällen zu der Ueberzeugung, daß ein ursächlicher Zusammenhang beider Krankheiten selbst bei koordiniertem Auftreten nicht besteht. Ein Krankheitsbild sui generis bildet das gleichzeitige Auftreten der Symptome beider Erkrankungen nach Ansicht des Verfassers nicht.

Großzügige Untersuchungen wurden an 48 Fällen von kombinierter perniciöser Anaemie und Diabetes durch ROOT angestellt. Die Symptome der Zuckerkrankheit pflegten meist denen der Anaemie vorauszugehen, ohne daß ein atypischer Verlauf jeder einzelnen Krankheitsform nachgewiesen werden konnte. ROOT betont eine Zunahme des Zusammentreffens beider Erkrankungen, die er darauf zurückführt, daß Personen, die von einer der beiden Krankheiten betroffen werden, infolge der therapeutischen Fortschritte in den letzten Jahren — Insulin, Lebertherapie — länger am Leben bleiben und daß die Diagnose besonders der perniciösen Anaemie jetzt besser gestellt wird. Die Achlorhydrie, die schon beim Diabetiker keine Seltenheit ist und mit fortschreitendem Alter noch häufiger wird, könnte, nach Ansicht dieses Autors, als ätiologischer Faktor auch für das Auftreten der perniciösen Anaemie gewertet werden.

Auf den Zusammenhang allgemeiner Blutarmut mit einer Erkrankung des Pankreas weist CHVOSTEK hin. Er beobachtet drei Fälle von chronischer Pankreatitis, die mit schwerer Anaemie einhergingen und von denen sich eine vor dem Tode zur perniciösen Anaemie entwickelte (?). UMBER sieht bei schwerer Pankreasinsuffizienz mit nachfolgender Kachexie die Entwickelung einer aplastischen Anaemie, während WALKO bei einem Fall von akuter Pankreatitis eine schwere h y p e r c h r o m e Anaemie mit embryonaler Blutbildung findet. Auch von MAYO, ROBSON u. a. liegen Beobachtungen über Blutveränderungen bei Pankreatitiden vor. HOLLER und KUDELKA ermitteln bei 15 Fällen interstitieller Pankreatitis eine makrocytäre Blutarmut ohne Entwickelung einer perniciösen

Anaemie. Im Gegensatz zu ihnen sehen FOHN und KUNIOS bei akuter Pankreatitis nur mikrocytäre Erythrocyten auftreten. MINKOWSKI hält Veränderungen am Pankreas, wie er sie im Verlauf einer echten Perniciosa vorkommen sah, für die Ursache der nachweisbaren Perniciosaachylie. Drei Fälle von chronischer Pankreaserkrankung werden von BRUGSCH mitgeteilt, von denen der eine mit Hyperglykämie und transitorischer Glykosurie einherging, sonst aber völlig den Eindruck einer Anaemia perniciosa mit den typischen Symptomen der Hyperchromie, Megalo- und Makrocytose, histaminrefraktärer Achylie, bei gleichzeitiger Störung der äußeren Pankreasfunktion machte. Der zweite, autoptisch bestätigte, Fall bot nicht das Bild einer perniciösen Anaemie, sondern muß als hyperchrome Anaemie infolge einer interstitiellen Pankreatitis — ebenso wie auch Fall 3 — angesehen werden. FOERSTERLING und ZIEGLER weisen auf cirrhotische Processe am Pankreas beim Morbus Biermer hin. Es ist noch zu betonen, daß man allerdings im Verlauf einer Pankreatitis mit konsekutivem Diabetes nicht allzu selten auch Polyglobulien findet.

Vielfach werden bei der Biermerschen Krankheit Funktionsstörungen sowohl der inneren wie auch der äußeren Sekretion des Pankreas gefunden, und von einigen Autoren wird diesen Störungen eine wichtige pathogenetische Bedeutung beigemessen. FODOR stellte bei perniciös Anaemischen genaue physiologische und chemische Untersuchungen des Harns, Speichels und insbesondere des Blutes an. Er untersuchte das Blut auf atoxylresistente — also pankreatogene — Lipasen und prüfte die Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glykose. Sehr häufig konnte er eine Pankreaslipasenvermehrung gerade bei mittelschweren Perniciosafällen beobachten, die auch zum Teil eine Diastasenvermehrung und eine pathologisch veränderte Blutzuckerkurve aufwiesen. Seine Untersuchungsergebnisse faßt der Verfasser dahin zusammen, daß eine ursächliche Rolle der Pankreasstörung für manche Symptome der perniciösen Anaemie anzunehmen ist, während ihre Bedeutung für die Genese des Morbus Biermer recht zweifelhaft erscheint. SCHAUMANN spricht der Anaemia perniciosa eine allgemeine „Bindegewebsdiathese“ zu, die auch zu unbedeutenden Veränderungen der Bauchspeicheldrüse führt und hält daher die beobachteten funktionellen Störungen des Pankreas für belanglos. Auch NEUBURGER, der an 33 obduzierten Fällen von Biermerscher Anaemie nur viermal eine stärkere Bindegewebsbildung im Pankreas bei gleichzeitiger Vergrößerung oder — in fortgeschrittenen Stadien — Verkleinerung der Drüse gefunden hat, lehnt es ab, allein auf Grund chemischer Blutuntersuchungen ein pathogenetisches Moment für die Perniciosa herzuleiten.

Verfasser publiciert einen Fall von chronisch recidivierender Cholecystitis, die zur chronischen Pankreatitis mit auffallender Blässe

führte. An der Zugehörgkeit der final festgestellten schweren Anaemie zum Morbus Biermer ist nicht zu zweifeln. Gleichzeitig wurde eine starke Störung des Zuckerhaushalts festgestellt, die über das hinausging, was bei den geringen anatomischen Pankreasveränderungen hätte vermutet werden können. Die Erkrankung des Pankreas nach Cholecystitiden ist ein häufiges Vorkommnis und auch das Auftreten funktioneller Störungen bei so entstandenen Pankreaserkrankungen wird garnicht selten angetroffen. Diese Veränderungen gewinnen für uns jedoch erst in ihrer Beziehung zu einer gleichzeitig vorliegenden Anaemie Bedeutung und können uns möglicherweise der Genese der perniciösen Anaemie näher bringen. Gemeint sind die bei Pankreatitiden häufig beobachteten Durchfälle und die allgemein bekannten Störungen im Zuckerhaushalt. Die Durchfälle wurden als Stütze für die Theorie der Darmgenese der Anaemia perniciosa herangezogen, nachdem man ihre bakterielle Genese nachzuweisen versucht hatte. Andere Autoren haben die Durchfälle sekundär als eine direkte Folge der Achylie zu erklären geglaubt, wobei es allerdings unentschieden blieb, welcher Achylieform ihre Entstehung zugeschrieben werden mußte. Eine gastrogene Diarrhöe wurde hierbei ebensooft wie eine pankreatogene angenommen. LANDAU, der sich mit dieser Frage am eingehendsten beschäftigt hat, stellte bei 9 Kranken eine fast völlige Pankreasachylie fest, von denen 8 Fälle zur Biermerschen Anaemie gehörten. Dennoch hält er die Stellung der pankreatischen Achylie im Gesamtbild der Perniciosa für noch ungeklärt und lehnt daher die Theorie der gastrischen Achyliegenese bei der Anaemia perniciosa nicht völlig ab. SCHAUMANN weist auf das anfallsweise Auftreten der Diarrhöen hin, und auch NEUBURGER und VON NOORDEN kommen, bestärkt durch das Auftreten von massigen und Fettstühlen, zu der Ansicht, daß die Diarrhöen beim Morbus Biermer lediglich ein Symptom der chronischen Pankreatitis darstellen. Sie lassen daher auch weiterhin die Frage offen, in wieweit der Achylie hierfür eine wesentliche Bedeutung zugesprochen werden muß.

Das Verhalten des Harn- und Blutzuckers bei Perniciosakranken ist zwar in der Literatur mehrfach erwähnt, hat jedoch eine einheitliche Bewertung bisher nicht erfahren. JOHNSON konnte bei zunehmender Blutarmut Ansteigen des Blutzuckers und nach Zuckerbelastung ein abnormes, sich der Diabeteskurve näherndes Verhalten des Blutzuckers beobachten. MEULENGRACHT und IVERSEN schränken die Gültigkeit dieser Untersuchungen stark ein, da sie Hyperglykämien nur in einigen ganz schweren Fällen konstatieren konnten und führen die Blutzuckersteigerung auf eine durch die Pankreatitis gestörte Zuckerregulierung zurück. Unabhängig hiervon haben NEUBURGER und BLUMENTHAL Blutzuckeruntersuchungen in jedem Stadium der Krankheit vorgenommen, ohne eine veränderte Belastungskurve zu erhalten. Auch die Nachprüfungen in

unserer Klinik stimmen mit diesen Beobachtungen überein. Wir schließen uns daher (ZADEK) den früheren Untersuchungen von R. SCHMIDT, STRAUSS und VON NOORDEN an. In letzter Zeit findet NEUBURGER bei einigen Fällen der Anaemia perniciosa einen erheblich stärkeren Grad der agonalen Blutzuckersteigerung als sie bei sonstigen agonalen Zuständen zu beobachten ist. Da auch beim Diabetes eine extreme agonale Hyperglykämie angetroffen wird und eine Beteiligung des Pankreas im Krankheitsbild der perniciösen Anaemie wahrscheinlich ist, ist die bei Perniciosakranken ante exitum gefundene Blutzuckersteigerung verständlich. In allen untersuchten Fällen handelt es sich um chronische Störungen der Bauchspeicheldrüse, deren anatomische Veränderungen meist nachgewiesen werden konnten.

Damit wird die Frage der Pathogenese der Biermerschen Anaemie und ihr Verhältnis zur Pankreatitis wieder in den Vordergrund gerückt. Maßgebend für unseren Fragenkomplex sind die Vorstellungen über die perniciöse Anaemie und ihrer Beziehung zum Diabetes mellitus, die von NAEGELI und NEUBURGER vertreten werden. NAEGELI sieht in der perniciösen Anaemie keine ätiologische Krankheitseinheit, sondern nur ein pathogenetisches gleichartiges Krankheitsgeschehen, dessen Charakteristikum es ist, daß ein Toxin am Knochenmark, Nervensystem und Magendarmkanal typische degenerative Veränderungen auslöst. Dabei spielt nach seiner Ansicht sicher die individuelle Konstitution eine führende Rolle, wenn auch exogenen Noxen wie dem Botriocephalusgift, den Schwangerschaftstoxinen und wahrscheinlich auch der Lues eine wesentliche Bedeutung zukommt. NAEGELI sieht also im Gegensatz zu den meisten Autoren in der Achylie nicht etwas, was der Anaemie vorausgeht und mit ihr vielleicht ätiologisch zusammenhängt, sondern eine der Anaemie parallel gehende Toxinwirkung. Er lehnt auch die Theorie der intestinalen Genese des Toxins ab, da er die in einem solchen Falle sicher zu erwartenden Schädigungen der Leber vermißt. Auch der häufig als Ursache angeschuldigten pathologischen Magenflora spricht er jede Bedeutung für die Toxinbildung ab, da sie selbst in der Remission keine Aenderung erfährt. Eine entscheidende Rolle der Bauchspeicheldrüse als Ursache der Anaemia perniciosa hält NAEGELI für nicht erwiesen, obgleich er Pankreasveränderungen beim Morbus Biermer anerkennt. Nach seiner Ansicht kommt diesen jedoch wesentliche klinische oder pathogenetische Bedeutung nicht zu. Ein gehäuftes Auftreten einer kombinierten Erkrankung von perniciöser Anaemie und Diabetes mellitus wird von NAEGELI verneint.

Auf e i n e übergeordnete Ursache glaubt NEUBURGER das Zusammentreffen der perniciösen Anaemie und des Diabetes zurückführen zu können. Ein krankhafter Vorgang, der einer Störung der Pankreasfunktion vorangeht, sei es eine Cholecystitis, sei es be-

sonders aber die Entfernung der Gallenblase, kann ebenso die Pankreasstörung wie auch eine schwere Anaemie hervorrufen. Und so vermutet NEUBURGER, vielfachen Beobachtungen folgend, die Ursache der perniciösen Anaemie in einer Erkrankung des Leber-Gallen-Systems.

Wahrscheinlich hat die Affektion des Pankreas im Krankheitsbild der Biermerschen Anaemie eine wesentlichere Bedeutung, als es selbst von so namhaften Autoren wie NAEGELI angenommen wird. Doch kann der Beteiligung des Pankreas eine führende, übergeordnete Rolle nicht zugesprochen werden, obgleich Blutveränderungen beträchtlichen Grades bei Pankreaserkrankungen zu beobachten sind. Neben Makro- und Mikrocytose werden schwere Anaemien von megalocytärem, ja selbst aplastischem Typus festgestellt. Daneben sind auch unzweifelhaft bei Pankreasaffektionen mit und ohne Diabetes echte Formen der Biermerschen Anaemie gefunden worden.

An Hand von drei, über lange Zeit hindurch auf unserer Abteilung klinisch beobachteten, kombinierten Krankheitsfällen glauben auch wir einen wesentlichen Beitrag zur Pathogenese der Biermerschen Anaemie und ihrer Beziehung zum Diabetes mellitus liefern zu können.

1. Fall: 23jähriges kachektisches Mädchen. Mutter schwerste Thyreotoxikose mit Herzschädigung. Als Kind Lähmung der linken Hand und des linken Fußes unklarer Genese, wahrscheinlich als Folge einer Poliomyelitis. Seit dem 8ten Lebensjahr häufig epileptiforme Anfälle mit Aura, Bewußtseinsstörung und Krämpfen. Während des Anfalls häufig Verletzungen und Zungenbiß. Zehn Jahre in der Landesheilanstalt Potsdam. Letzter Anfall 1921. 1924 Scharlach, danach nur langsame Rekonvaleszenz. August 1932: In den letzten Wochen vor der Krankenhausaufnahme wird die Patientin, die schon immer sehr blaß war, auffallend anaemisch. Dazu treten Magenbeschwerden mit Erbrechen, Krämpfe in der Herzgegend, Schwindel, Angstgefühl, Schwäche, bei aufrechter Körperlage Ohnmachtsneigung und Ohrensausen. Es bestehen hochgradige Gewichtsabnahme und Kopfschmerzen; dagegen kein Zungenbrennen.

Status praesens: Asthenisches, gracil gebautes Mädchen in stark reduziertem Ernährungszustand und sehr schlechter Haut- und Schleimhautdurchblutung. Keine Drüsenschwellungen. Sternum und Tibiavorderfläche ausgesprochen klopfempfindlich. An der Zunge Veränderungen, die nicht sicher als atrophische gedeutet werden können und möglicherweise Restzustände früherer Krampfverletzungen sind. An den Lungen ist bis auf ein geringes Rasseln in den unteren Abschnitten kein pathologischer Befund zu erheben. Das Herz ist klein, infantil,mit systolischer Unreinheit an der Spitze. Das Abdomen ist im rechten Ober- und Unterbauch druckempfindlich, dabei ist keine Spannung vorhanden und kein Tumor palpabel. Die linke Hand ist gelähmt im Sinne einer Radialislähmung, atrophisch. Parese des linken Fußes Z. N. S.: Sensibilität überall erhalten. Patellarreflex links schwer auslösbar, rechts vorhanden; Babinski beiderseits positiv; beiderseits positiver Gordon und Oppenheim. Pupillen weit, reagieren auf Licht und Convergenz.

Die Blutuntersuchung ergab einen negativen Wassermann, Meineke und Kahn. Eine Liquoruntersuchung wurde nicht vorgenommen. Das Blutbild zeigt Haemoglobinwerte von 31 % bei einer Erythrocytenzahl von 1 300 000 und einem Färbeindex von 1,15: im Differentialblutbild 9 % Eosinophile, 2 % Metamyelocyten, 2 % Stabkernige, 45 % Segmentkernige und 42 % Lymphocyten bei einer Leukocytenzahl von 2600; Poikilocyten und Mikrocyten. Vitalfärbung 3 pro Mille. Senkungsgeschwindigkeit des Blutes, nach Linzenmeyer, 16 Minuten. Bilirubin im Serum: Direkte Reaktion negativ, indirekte Reaktion 2,3 B. E. Alkoholprobefrühstück, nach Ehrmann, ergibt vollkommene Anacidität. Im Urin Albumen geringe Spuren, Bilirubin negativ, Urobilinogen und Urobilin positiv, Saccharum negativ, Aceton schwach positiv, Acetessigsäure negativ. Patientin hat subfebrile Temperaturen — bis 38 Grad —. Die Röntgendurchleuchtung ergibt bis auf ein kleines steilgestelltes Cor normale Verhältnisse. Der Magen zeigt mäßige Atonie, Ptosis und keine Zeichen für Tumorbildung. Patientin erhält laufend parenteral Hepatopson 2 mal 3 ccm pro die. In wenigen Tagen steigt das Haemoglobin auf 53 %, die Erythrocytenzahl auf 2 500 000 bei einem Färbeindex von 1,06 an. Dabei zunehmendes Wohlbefinden der Patientin, steigender Appetit und Aufhören des Erbrechens. Drei Wochen nach der Krankenhausaufnahme ist der Haemoglobingehalt des Blutes auf 72 % und die Erythrocytenzahl auf 3 500 000 angestiegen. Auch das Differentialblutbild zeigt die deutliche Besserung 11,75 % Eos., 0,75 %Bas, 6 % Stabk., 46.25 % Segmentk., 31,5 % Lymph. und 3,75 % Monocyt.; vereinzelt Poikilocyten, Mikro- und Makrocyten, hyperchrome Erythrocyten und Anisocytose. Dabei bleibt es auffallend, daß trotz dieser weitgehenden Besserung des Blutbildes, der starken Appetitzunahme und subjektiven Wohlbefindens ein Ansteigen des Gewichts bei der Patientin nicht zu erreichen ist. Die Patientin bleibt weiter kachektisch. Der Urin zeigt öfters hohe specifische Gewichte 1025—1035, dabei sind Albumen, Saccharum, Aceton, Acetessigsäure, Bilirubin, Urobilinogen und Urobilin negativ. Eine Erklärung für die starke Kachexie konnte nicht gefunden werden. Durch die klinische Beobachtung mußte der anfängliche Tumorverdacht zurückgestellt werden. Nach fünfwöchentlicher intensiver Leberverabreichung per os zeigt das Blutbild folgende Werte: Haemoglobin 90 %, Erythrocyten 4 200 000, Färbeindex 1,1; im Ausstrich 6 % Eos., 4 % Stabk., 56 % Segmentk., 30 % Lymph. und 4 % Monocyten bei einer Leukocytenzahl von 5900. Senkungsgeschwindigkeit über 5 Stunden. Die seit 3 Wochen laufende Leberverabreichung per os (125 g pro die) muß jetzt wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. Patientin klagt über starke Trockenheit im Halse, ohne eigentliches Durstgefühl. Urinmengen 2700—3000 ccm pro Tag, spec. Gewicht 1036. Im Urin tritt plötzlich hoher Zuckergehalt auf, Saccharum 6,6 %; Aceton stark positiv, Acetessigsäure negativ, dabei bedeutende Hyperglykämie 0,329 %. Patientin bekommt 3mal täglich 10 Einheiten Insulin und wird diätetisch eingestellt. Zehn Tage später Blutzucker 236 mg %, im Urin Saccharum 0,6 %, Aceton und Acetessigsäure negativ; Urinmenge pro Tag etwa 2000 ccm bei einem spec. Gewicht um 1014. Patientin erholt sich jetzt zusehends, bekommt rosarote Gesichtsfarbe, Wohlbefinden. Eine nochmalige gründlich aufgenommene Anamnese ergibt keinen Anhalt für einen vorangegangenen Diabetes, auch besteht keine familiäre Belastung. 26. IX. Haemoglobin 94 %, Erythrocyten 6 000 000, Färbeindex 0,78. Blutzucker 192 mg%. Im Urin Saccharum, Aceton und Acetessigsäure negativ.

Patientin erhält laufend 3 mal täglich 10 Einheiten Insulin. 30. IX. Hepatopson wird abgesetzt. Patientin bekommt wieder Frischleber (125 g). 4. X. Haemoglobin 85 %, Rote 4 200 000, Färbeindex 1,05. Blutzucker 0, 178 %. Bei 2 mal täglich 10 Einheiten Insulin aglykosurisch. Urinmenge 2500 ccm, spec. Gewicht 1007. 8. X. Insulin wird abgesetzt. Weitere Besserung und Gewichtszunahme. 17. X. Saccharumwerte im Urin schwanken trotz 10 Einheiten Insulin zwischen 0,5 und 0,7 %. Der Urin zeigt bei 2000 ccm Tagesmenge und einem spec. Gewicht von 1015 0,4 % Zucker. 25. X. Blutzucker 197 mg%. Haemoglobin 94 %, Erythrocytenzahl 5 370 000, Färbeindex 0,88. Täglich 3 mal 10 Einheiten Insulin. Im Urin Saccharum negativ. 28. X. 2 mal täglich 10 Einheiten Insulin. Saccharum negativ. Die Ausscheidungsmengen betragen ca. 2500 ccm bei einem spec. Gewicht um 1020. 31. X. 1mal täglich 10 Einheiten Insulin bei 125 g Schwarzbrot und 50 g Kartoffeln. Blutzucker 0,164 %. 7. XI. Patientin kommt seit einigen Tagen ohne Insulin aus. Urinmenge 1600 ccm, spec. Gewicht 1010, Saccharum, Aceton und Acetessigsäure negativ. 8. XI. Blutzucker 0,192 %. Haemoglobin nach Fortlassen der Leber von 94 auf 88 % abgesunken; Erythrocyten 5 640 000. 10 kg an Gewicht zugenommen. Patientin wird mit dem Rat entlassen, sich öfters vorzustellen.

Will man bei der Betrachtung dieses Falles ein sicheres Urteil über das Gesamtkrankheitsbild gewinnen, um aus diesem Folgerungen auf die Beziehungen der einzelnen Krankheiten zueinander schließen zu können, so ist es notwendig, das gesamte Krankheitsgeschehen zu analysieren. Die klinischen und Laboratoriumsuntersuchungen lassen keinen Zweifel daran, daß es sich anfänglich um das Bild einer perniciösen Anamie handelte, wenn auch die bei der Perniciosa ganz ungewöhnliche Kachexie sofort eine Komplikation vermuten läßt. Für einen Diabetes ist bei der Krankenhausaufnahme und in der ersten Zeit der klinischen Beobachtung kein Anhalt zu gewinnen. Der Urin ist dauernd zuckerfrei, gesteigerter Durst, Exantheme oder neuralgiforme Schmerzen sind nicht vorhanden. Während der klinischen Beobachtung tritt dann eine Zunahme der Urinmengen und eine Steigerung des specifischen Gewichts des Urins auf, die neben der Trockenheit der Schleimhäute auf einen Diabetes hinweisen. Im Urin wird jetzt Sacharum nachgewiesen, daneben besteht auch ausgesprochene Acetonurie und Hyperglykämie.

Das Zusammentreffen beider Krankheiten der perniciösen Anaemie und des Diabetes mellitus ist somit sichergestellt, wenn auch die zeitliche Folge ihres Auftretens nicht einwandfrei angegeben werden kann. Es hat zwar den Anschein, als wenn der Diabetes erst während der Krankenhausbehandlung — ja möglicherweise erst nach der Lebertherapie — aufgetreten wäre. Doch spricht die schon bei der Aufnahme vorhandene Kachexie sehr dagegen, um so mehr als nach systematischer diätetischer Einstellung und Insulintherapie eine Gewichtszunahme von 20 Pfund erzielt werden konnte und als Ursache für die erst seit einigen Wochen aufgetretene Kachexie andere Erkrankungen als der Diabetes nicht gefunden werden können. Das

subjektive Krankheitsgefühl der Patientin bei unserer ersten Untersuchung ist ein ausgesprochenes und geht über das hinaus, was man im allgemeinen bei perniciös Anaemischen, die bei einem Haemoglobingehalt von 31 % sich noch sehr wohl fühlen können, findet. Das anfängliche Fehlen von Saccharum im Urin ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei der hochgradigen Appetitlosigkeit der Patientin die Toleranzgrenze des an sich benignen Diabetes noch nicht erreicht ist und die geringen Spuren von Aceton als Hungeracetonurie gedeutet werden müssen. Erst bei steigender Nahrungsaufnahme konnte daher der Diabetes manifest werden. Ueber das zeitliche Auftreten beider Krankheiten vor der Krankenhausaufnahme ist mit Sicherheit nichts auszusagen, da anamnestische Kriterien hierfür nicht gefunden werden können. Daher kann auch die Frage nach der Priorität des einzelnen Krankheitsbildes nicht geklärt werden.

Der Diabetes mellitus bleibt neben ovariellen, den Infantilismus bedingenden Störungen das einzige nachweisbare Symptom einer innersekretorischen Erkrankung der Patientin. Die bei perniciöser Anaemie pathologisch-anatomisch so häufig festgestellte Beteiligung der Thyreoidea ist bei unserer Patientin klinisch nicht zu erfassen. Um so auffallender war die schon seit Jahren bestehende hochgradige Schilddrüsenerkrankung der Mutter, die auch bei unserer Patientin eine klinisch latente hereditäre Minderwertigkeit der Schilddrüse wahrscheinlich macht.

2. Fall: Frau M. R., 64 Jahre alt. Schwester zuckerkrank. Menarche mit 15, Menopause mit 46 Jahren, keinen Partus, einen Abortus. Als Kind Skrofulose und skrofulöses Augenleiden. Mit 26 Jahren an Gebärmutterknickung operiert. Patientin war bis 1926 niemals ernstlich krank. 1926, 58jährig, Gallenblasenentzündung mit krampfartigen Schmerzanfällen im rechten Oberbauch, derentwegen sie fünf Wochen bettlägerig war. 1928 zweite Gallenblasenattacke. 1930 sehr heftiger Anfall mit typischen in die rechte Schulter und in den Rücken ausstrahlenden Schmerzen, dabei täglich mehrmals Erbrechen und Durchfälle. Patientin hatte damals Temperaturen. In der folgenden Zeit blieben dumpfe Schmerzen in der Gallenblasengegend, Uebelkeit und häufiges Erbrechen gelblichgrüner Massen zurück. Die bestehende Obstipation kann nur nach Einnahme von Karlsbader Salz behoben werden. Seit einem Jahr Herzklopfen, Schwindelgefühl, Kribbeln in den Fingerspitzen und Blässe. Kein Zungenbrennen. Seit einigen Wochen Atemnot, subfebrile Temperaturen und leichten Ikterus, der seine Intensität nicht verändert.

Status praesens: Mittelgroße Patientin in gutem Ernährungszustand. Ikterus mittleren Grades, dabei Haut und sichtbare Schleimhäute nur wenig durchblutet. Keine Oedeme, keine Exantheme, keine Drüsenschwellungen. Augen: Die linke Cornea ist durch eine alte Macula getrübt. Zunge feucht, ein wenig belegt. Hals: Keine Schilddrüsenvergrößerung palpabel. Die Lungen zeigen keinen pathologischen Befund, dagegen hört man an der Spitze des Herzens, dessen Grenzen normal sind, ein systolisches Geräusch. Der zweite Pulmonalton ist deutlich accentuiert. Abdomen: Hepar drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel, Leberoberfläche glatt, druck-

schmerzhaft. Milz nicht fühlbar. Starker Meteorismus. Abdomen in toto druckempfindlich. Alte reizlose Narbe vom Nabel bis zur Symphyse. Z. N. S.: o. B.

17. IX. Wassermannreaktion negativ. Urin: Albumen und Saccharum negativ, Bilirubin: +, Urobilinogen schwach positiv, Urobilin negativ. Diastase im Urin 60 Einheiten. Bilirubin im Serum; Direkte Reaktion negativ, indirekte Reaktion 3,5 B. E. Blut: Haemoglobin 24 %, Erythrocyten 1 125 000, Färbeindex 1,09. Im Differentialblutbild 4 % Eos., 8 % Stabk., 47 % Segmentkernige, 40 % Lymph. und 1 % Monocyten bei einer Leukocytenzahl von 2500; Anisocytose, Poikilocytose, Mikro- und Makrocyten und hyperchrome Erythrocyten. Normoblasten 0,5 und Megaloblasten 1—2 pro Mille. Die Untersuchung im „dicken Tropfen" ergab Polychromasie +, basophile Punktierung +. Blutzucker normal (110 mg %). Patientin erhält zunächst 125 g Leber und 1½ Eßlöffel Martol täglich. 25. IX. Trotz Frischleber anfängliches Absinken des Haemoglobingehaltes auf 19 % und der Erythrocyten auf 886 000, Färbindex 1,1. Im Differentialblutausstrich weiterhin Lymphocytose bei einer ausgesprochenen Leukopenie. Nach einer therapeutisch ausgeführten Bluttransfusion starker Schüttelfrost. Seit dem 27. IX. wird täglich neben der Lebertherapie 1 ccm Sideroplen und Solutio fowleri gegeben. 30. IX. Während Haemoglobin und Erythrocytenzahl nur eine geringe Erhöhung erfahren (Haemoglobin 22 %, Rote 900 000, Färbeindex 1,2), zeigt das prompte Ansteigen der Vitalfärbung, 80 pro Mille, zunehmende Regeneration und Besserung an. 2. X. Wesentliche Besserung. Im Stuhl ist eine gesteigerte Haemolyse nach Bestimmung des Urobilin- und Urobilinogengehalts nicht nachweisbar. Patientin bekommt weiterhin Frischleber und Martol. 8. X. Anstieg der Haemoglobinwerte auf 30 %, der Erythrocytenzahl auf 1 460 000, Färbeindex 1,05. 15. X. Haemoglobin 50 %, Rote 2 100 000, Färbeindex 1,2. Trotz der klinisch nachweisbaren Besserung besteht auch jetzt noch zeitweise Erbrechen. Im Urin Urobilinogen und Urobilin positiv, Bilirubin +. 24. X. Nach Schmidtscher Probekost Urobilin im Stuhl vermehrt (0,257, 0,2 g). Am 29. X. Haemoglobin 51 %, Erythrocyten 1 800 000, Färbeindex 1,4. Patientin klagt häufig über Schmerzen im rechten Oberbauch, die besonders in den Rücken ausstrahlen und sich auf einen deutlich zu palpierenden Gallenblasentumor (Gallenblasenhydrops) zurückführen lassen. 12. XI. Haemoglobin 64 %, Erythrocyten 2 500 000, Färbeindex 1,3. 22 XI. Im Urin Diastase 32 Einheiten, Haemoglobin 73 %, Rote 3 800 000, Färbeindex 0,9. Die Beschwerden in der rechten Oberbauchgegend haben nachgelassen, der Gallenblasenhydrops ist noch palpabel. 28. XI. Geringe Durchfälle, auf Diät Besserung. Patientin klagt über Kopfschmerzen. 30. XI. Alkoholprobefrühstück ergibt 20 ccm klare Flüssigkeit, etwas Schleim enthaltend, freie Salzsäure 0, Gesamtacidität 0, Milchsäure negativ. Bei der Röntgendurchleuchtung des Magens kann ein Anhaltspunkt für ein Neoplasma nicht gefunden werden. Haemoglobingehalt 81 %, Rote 3 800 000, Färbeindex 1,09. 6. XII. Haemoglobin 94 %, Erythrocyten 4 415 000, Färbeindex 1,07. Im Blutausstrich 7 % Eos., 8,3 % Stabk., 36,3 % Segmentk., 38,7 % Lymph. und 9,7 % Monocyten; Anisocytose, hypo- und hyperchrome Erythrocyten. Dicker Tropfen: Polychromasie ++. Patientin wird entlassen, bleibt aber in weiterer Beobachtung. Die Haemoglobinwerte halten sich in der Folgezeit bei anhaltender Lebertherapie zwischen 85 und 95 %.

Im Frühjahr 1932 wird bei der Patientin ein Diabetes mellitus festgestellt. Der Diabetes ist benigner Natur. Die Zuckerwerte im Harn (0,4 bis

0,8 %) schwinden nach diätetischer Einstellung, ohne daß eine Insulinbehandlung notwendig gewesen wäre. Der Blutzucker schwankt zwischen 200 und 250 mg%. Bei der im Dezember 1932 erfolgten Vorstellung war der Allgemeinzustand ein sehr guter. Harnzucker jetzt trotz bestehender Hyperglykämie (215 mg%) negativ. Der Haemoglobinwert des Blutes war konstant geblieben (87 %). Gallenblasenbeschwerden hatten sich nicht wieder eingestellt.

Bei der Krankenhausaufnahme im September 1930 ist an dem Vorhandensein einer kombinierten Erkrankung nicht zu zweifeln. Die Anamnese mit ihren typischen recidivierenden Gallensteinkoliken spricht ebenso wie der vorhandene stark druckschmerzhafte Gallenblasentumor für das Bestehen einer Cholecystopathie, während die haematologischen Untersuchungen, der klinische Befund und die prompte Leberwirkung die Diagnose der perniciösen Anaemie bestätigen. Ein Diabetes mellitus ist während der Krankenhausbehandlung noch nicht vorhanden, da weder die wiederholten Harn- und Blutuntersuchungen noch die klinische Beobachtung auf ihn hinweisen.

Aus der Anamnese kann mit Bestimmtheit gefolgert werden, daß die Gallenblasenentzündung zuerst aufgetreten ist und erst 1931 Symptome der beginnenden Perniciosa (Kribbeln in den Fingern, Herzbeschwerden, Schwindel, Blässe) zu finden sind, während der in den letzten Monaten vor der Krankenhausaufnahme aufgetretene Ikterus auf beide Krankheiten bezogen werden kann.

Das kombinierte Auftreten einer Gallenblasenerkrankung und der Anaemia perniciosa ist keine Seltenheit (NEUBURGER). Allein ROSENBERG hat aus unserer Klinik drei Fälle von perniciöser Anaemie und Cholecystopathie beschrieben. Ob allerdings das Zusammentreffen beider Erkrankungen öfters zu finden ist, als es der Häufigkeit des Auftretens jeder einzelnen Krankheit entspricht, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Es besteht die Möglichkeit, daß es sich auch hier nur um ein rein zufälliges Zusammentreffen handelt, wenn auch an Beziehungen zwischen hepatolienalem System und perniciöser Anaemie nicht gezweifelt werden kann.

Schon während der klinischen Beobachtung fällt es auf, daß neben Schmerzen im rechten Epigastrium auch solche heftiger Natur im linken Mittel- und Oberbauch bestehen. Der Verdacht einer Mitbeteiligung des Pankreas kann damals nicht sichergestellt werden, da die Laborationsbefunde, insbesondere die Diastasenuntersuchung, keine pathologischen Werte ergeben. Ein halbes Jahr später tritt dann bei derselben Patientin ein Diabetes mellitus auf. Es ist daher wahrscheinlich, daß der früher aufgetretene Verdacht einer Pankreasbeteiligung berechtigt war. Der Diabetes mellitus, der ja häufig Folgezustand einer vorangegangenen Pankreasentzündung ist, ist hier um so mehr auf diese zu beziehen, als die bestehende Cholecystopathie und der klinische Befund eine Pankreatitis sehr wahrschein-

lich machen. Beziehungen zur perniciösen Anaemie müssen daher in unserem Falle abgelehnt und das zufällige Zusammentreffen beider Krankheiten betont werden. Es bleibt zu erwähnen, daß möglicherweise eine familiäre Minderwertigkeit des Pankreas, wie sie der Diabetes der Schwester wahrscheinlich macht, das Auftreten der Zuckerkrankheit bei unserer Patientin nach Entzündung der Bauchspeicheldrüse noch begünstigt hat.

Innersekretorische Störungen jedweder Art sind bei der Patientin auch sonst nicht vorhanden, wenn auch wegen der fehlenden pathologisch-anatomischen Untersuchung Veränderungen im innersekretorischen Apparat nicht auszuschließen sind.

3. Fall: P. W., 46 Jahre alter Arbeiter. Familien-Anamnese: Sein Sohn mit 8½ Jahren an Diabetes mellitus gestorben, seine Tochter leidet an Littelscher Krankheit. Eigene Anamnese: Keine Kinderkrankheiten, lallende Sprache. 1915 beobachtete Patient im Felde, daß die Haut dunkel wurde, gleichzeitig traten weiße Flecken auf, die sich später noch beträchtlich vergrößerten (Vitiligo). 1918 Ruhr. Anschließend tritt Blässe und Mattigkeit auf, derentwegen der Patient 2½ Jahre im Lazarett bleiben mußte. Der Haemoglobingehalt des Blutes war damals bis auf 26 % abgesunken. Therapeutisch werden vier Bluttransfusionen gemacht. Es soll sich damals um eine perniciöse Anaemie gehandelt haben. Nach der Entlassung war Patient bis auf eine allgemeine Schwäche des Magendarmkanals, die zu häufigen Durchfällen führte, bis 1928 beschwerdefrei. Seit Anfang 1928 starkes Durstgefühl, enorme Gewichtsabnahme und Mattigkeit, dabei zunehmende Diurese. Von Juli bis Oktober 1928 wegen Diabetes mellitus in stationärer Behandlung auf unserer Abteilung. Damals schwankte der Blutzucker zwischen 161 und 278 mg%. Es gelang in kurzer Zeit, trotz eines anfänglichen Urinzuckergehaltes von 6 %, durch Insulininjektionen (2 mal täglich 20 Einheiten) Aglykosurie zu erzielen. Später konnte allein mit Syntalin B bei einer Belastung von 106 g Kohlehydraten der Urin zuckerfrei gehalten werden. Die perniciöse Anaemie befand sich im Remissionsstadium und verursachte keinerlei Symptome und Beschwerden. Die Blutuntersuchung ergab einen Haemoglobingehalt von 106 % und Erythrocyten von 5 100 000 entsprechend einem Färbeindex von 1,0. Leukocytenzahl 5200, Differentialblutbild: 2 % Eos., 3 % Stabk., 58 % Segmentk., 36 % Lymph. und 1 % Monocyten. Das Alkoholprobefrühstück, nach Ehrmann, zeigte völlige Anacidität. Die Bilirubinreaktion im Serum ist nicht erhöht. Eine Lebertherapie ist seit Bestehen der Erkrankung nicht durchgeführt worden. Die Sternalpunktion wurde zur Sicherung der Diagnose einer latenten perniciösen Anaemie vorgenommen. Es zeigte sich ein ausgesprochen unreifes megaloblastisches Knochenmark. Nach der Entlassung Wohlbefinden bis Februar 1929. Es treten damals ziehende Schmerzen im ganzen Leib, dazu wässerige Durchfälle, auf. Vorübergehend Brennen an den Zungenrändern, Durstgefühl, Gewichtsabnahme. März bis Mai 1929 wieder stationäre Behandlung. Die Blutuntersuchung zeigte Haemoglobinwerte von 82 % bei einer Erythrocytenzahl von 4 100 000 und einem Färbeindex von 1,0; im Differentialblutausstrich: 2 % Stabk., 76 % Segmentk., 19 % Lymph. und 3 % Monocyten bei einer Leukocytenzahl von 4800. Senkungsgeschwindigkeit des Blutes 53 Minuten. Bilirubin im Serum zeigt normale Verhältnisse. Bei der Krankenhausauf-

nahme beträgt der Harnzucker 0,6 %; bei 50 g Kohlehydraten und 2 mal täglich 15 Einheiten Insulin wird der Harn in wenigen Tagen aglykosurisch. Eine nochmals vorgenommene Sternalpunktion ergibt wieder unreife Megaloblasten. Patient erhält jetzt Frischleber (2mal wöchentlich 100 g). Juni 1929: Nach der letzten Krankenhausentlassung leidliches Befinden. Allmählich treten besonders nach der Nahrungsaufnahme drückende Schmerzen im Oberbauch auf, die eine halbe Stunde anhalten und sich nach Genuß von sauren oder kalten Speisen noch verstärken, heftiger Brechreiz. Die Beschwerden halten nur wenige Tage an. Der Stuhl ist wässerig, teilweise Blut beigemischt. In der Folgezeit wird Patient noch viermal in unserem Krankenhaus stationär behandelt. Anders geartete Beschwerden treten nicht mehr hinzu. Seit Anfang 1932 fühlt sich Patient sehr elend. Zunehmende Mattigkeit und Appetitlosigkeit, häufiges Kribbeln in den Armen und Beinen und außerordentliche Schwäche der Extremitäten machen den Patienten bettlägerig. Er zeigt ausgesprochenen Widerwillen gegen Leberaufnahme. Der Diabetes ist nur bei 60 g Kohlehydraten und 3 mal täglich 30 Einheiten Insulin einzustellen. Anfang September 1932 kommt Patient wieder in stationäre Behandlung.

Status praesens: Mittelgroßer Patient in genügendem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Am ganzen Körper unregelmäßig begrenzte bis zu handtellergroße unpigmentierte Flecken; Haut bräunlich. Kopf: Augen und Nase o. B. Sprache gestört. Zunge an den Rändern glatt. Gebiß defekt. Keine Drüsenschwellungen. Thorax symmetrisch, gleichmäßige Atemexkursionen. Pulmones o. B. Cor: Grenzen normal, Töne rein, Aktion regelmäßig, nicht beschleunigt. R. R. 95/40. Abdomen weich, vorgewölbt, Druckschmerz im rechten und linken Ober- und linken Unterbauch. Unterer Heparrand grade palpabel. Milz nicht fühlbar. Extremitäten: Physische Kraft stark herabgesetzt, Zehen druckschmerzhaft. Z. N. S.: Pupillen zeigen eine geringe aber deutliche Reaktion auf Licht und Convergenz. Patellarreflexe rechts positiv, links abgeschwächt. Babinski beiderseits positiv. Romberg positiv.

21. IX. Der Blutwassermann ist weiterhin konstant negativ. Blutsenkungsgeschwindigkeit, nach Linzenmeyer, 40 Minuten. Blutzucker 406 mg%. Bilirubin im Serum: Direkte Reaktion schwach positiv, indirekte Reaktion 1 B. E. Harn zeigt trotz starker Hyperglykämie kein Saccharum. Die Blutuntersuchung ergibt Haemoglobinwerte von 50 % bei einer Erythrocytenzahl von 2 100 000 und einem Färbeindex von 1,2. Das erythrocytäre Blutbild zeigt Anisocytose, Poikilocytose, Hyperchromasie, Mikro- und Makrocyten, Jollykörper, Erythrokonten und Normoblasten. Im leukocytären Differentialblutbild: 0,3 % Bas., 6 % Eos., 1 % Promyelocyten, 3,7 % Myelocyten, 5 % Metamyelocyten, 5 % Stabkernige, 35 % Segmentkernige, 38,3 % Lymphocyten und 5,7 % Monocyten bei einer Leukocytenzahl von 3500. Patient erhält täglich 2 ccm Campolon injiciert und 3 mal täglich 1 Teelöffel Stomopson per os. 1. X. Röntgendurchleuchtung des Magen- und Darmkanals: Oesophagus frei. Hakenmagen, normale Schleimhautzeichnung, rasch einsetzende Peristaltik, die praepylorisch etwas unregelmäßig wird. Langsame Entleerung in ektatisches Duodenum. 3 h. p. c. Magen leer, Brei bis Colon transversum vorgeschritten. 20. X. Bei 120 Einheiten Insulin 90 g Kohlehydrate toleriert. Blutstatus: Haemoglobin 85 %, Rote 5 300 000, Färbeindex 0,8; im Ausstrich 1,25 % Basophile, 6,5 % Eosinophile, 3 %

Stabkernige, 54,25 % Segmentk., 30,25 % Lymphocyten und 4,75 % Monocyten; Anisocytose, Poikilocytose, Mikro- und Makrocyten und einige hypo- und hyperchrome Erythrocyten. Blutzucker 368 mg%. Befinden des Patienten wesentlich gebessert, so daß er bereits gehen kann, wenn auch noch starke Schwäche in den Beinen besteht. 26. XI. Im Befinden subjektiv und objektiv weiter Besserung. Patient, der bei der Aufnahme nicht laufen kann, unternimmt, auf einen Stock gestützt, jetzt längere Spaziergänge. Die Blutuntersuchung ergibt Haemoglobinwerte von 90 % bei einer Erythrocytenzahl von 5 800 000 und einem Färbeindex von 0,8. Der Blutzucker beträgt jetzt 270 mg%. Da der Patient eine häufigere Anzahl als 4 Insulininjektionen am Tage ablehnt, und auf eine Erhöhung der Einzeldosen leicht mit einem hypoglykämischen Schock antwortet, wird er bei 100 Einheiten Insulin auf 90 g Kohlehydrate eingestellt, dabei zuckerfrei.

Haben wir in den beiden ersten, von uns durchgehend beobachteten, Krankheitsfällen typische Fälle von perniciöser Anaemie vor uns, so weicht der dritte, in verschiedenen Anstalten *) behandelte Fall von der Norm sichtbar ab. Die 1918 im Gefolge einer Ruhr auftretende Anaemie wird damals von SCHILLING beobachtet und als sichere Perniciosa aufgefaßt, und auch wir müssen nach den in den damaligen Krankenblättern niedergelegten haematologischen und klinischen Befunden eine perniciöse Anaemie als sehr wahrscheinlich ansehen. Dazu kommen die Befunde einer zweimaligen Sternalpunktion, die von uns 10 Jahre später ausgeführt wird. Im Sternalknochenmark finden wir große Mengen basophiler Megaloblasten, deren Natur als unreife Erythroblasten wir auch durch eingehende Messungen und Vergleich mit typischen Fällen von Morbus Biermer sicherstellen. Namhafte Autoren, insbesondere NAEGELI, messen dem Vorhandensein unreifer Megaloblasten im Knochenmark eine pathognomische Bedeutung für die Anaemia perniciosa bei. Auch wir können in den meisten Fällen, in denen zahlreiche unreife Megaloblasten im Knochenmark nachgewiesen werden, eine perniciöse Anaemie als Ursache feststellen, müssen jedoch betonen, daß in bestimmten Krankheitsfällen, so insbesondere bei Leukämien, Polycythämien, Jaksch-Hayemscher Anaemie, haemolytischem Ikterus, sowie bei Sprue nicht unbeträchtliche Mengen meist reifer, aber auch unreifer Megaloblasten im Sternalmark gefunden wurden, ohne daß eine echte perniciöse Anaemie vorlag (ZADEK).

Sprechen die Beobachtung von SCHILLING und die Ergebnisse der Sternalpunktion mit großer Wahrscheinlichkeit für das primäre Vorhandensein eines Morbus Biermer, so müssen wir noch betonen, daß viele der bei unserem Kranken beobachteten klinischen Symptome am besten mit dem Krankheitsbild der perniciösen Anaemie

*) An dieser Stelle möchte ich dem Leiter der I. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln, Herrn Prof. Dr. Ehrmann für sein freundliches Entgegenkommen in der Ueberlassung der früheren Krankheitsgeschichte meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

in Einklang zu bringen sind. Paraesthesien an den Extremitäten und hochgradige Schwäche der Arme und Beine sprechen ebenso wie die Achylie und das Brennen an der Zunge für eine Anaemia perniciosa. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß insbesondere die haematologischen Befunde unserer letzten Untersuchungen mit ihrer hochgradigen bis zu den Promyelocyten reichenden Linksverschiebung und der hypochromen Anaemie über das hinausgehen, was man selbst bei Blutkrisen im Verlauf der perniciösen Anaemie zu sehen gewohnt ist. Daher müssen wir annehmen, daß zuletzt neben der Perniciosa auch eine sekundäre Anaemie vorhanden ist, die teils infektiöser Ursache, teils als Folge des, durch die haemorrhagischen Stühle verursachten, Blutverlustes aufzufassen ist.

Die Ruhr, die vom Patienten im Jahre 1918 im Felde acquiriert wurde, hat als Folge eine dauernde Schwäche des Magendarmkanals hinterlassen, die sich in der Neigung zu mehr oder minder heftigen Diarrhöen äußert. Sie macht ihr erstes schweres Recidiv im Februar 1929, dessentwegen der Patient erneut in unser Krankenhaus eingewiesen werden muß. Bei der Aufnahme bestehen neben zahlreichen schleimig-blutigen Stühlen heftige Schmerzen im Oberbauch und in der Sigmoidgegend. Von nun an treten bis zum Jahre 1932 Ruhrrecidive gehäuft auf und veranlassen den Patienten wiederholt, sich in klinische Behandlung zu begeben.

Wie schon beim zweiten von uns beobachteten Fall, ist auch bei dem letzten Patienten der Diabetes mellitus erst zu einer Zeit entstanden, in der die perniciöse Anaemie schon sichergestellt ist. Während jedoch in den beiden ersten Fällen der Charakter der Zuckerkrankheit ein durchaus benigner war, ist er bei diesem Patienten nur anfänglich ein gutartiger. Mit zunehmender, durch die zahlreichen Durchfälle bedingter, Verschlechterung wird auch der Diabetes maligner, und es gelingt selbst mit hohen Insulindosen nicht mehr das Blut normoglykämisch zu gestalten. Dabei sind Zusammenhänge zwischen der perniciösen Anaemie einerseits und dem Diabetes mellitus andrerseits auch in diesem Falle nicht festzustellen. Auch hier muß eine primäre Pankreasschwäche, deren konstitutioneller Charakter sich in der hereditären Erkrankung des Sohnes an Diabetes mellitus äußert, angenommen werden.

Die zusammenfassende Bewertung dieser drei von uns beobachteten Fälle läßt erkennen, daß für das Auftreten des Diabetes mellitus Ursachen teils konstitutioneller, teils pathologisch-anatomischer Natur maßgebender sind als die perniciöse Anaemie. Wenn wir auch annehmen, daß die Perniciosa und der Diabetes zeitlich ganz verschieden voneinander auftreten können, so müssen wir doch darauf hinweisen, daß der Morbus Biermer in zwei von unseren Fällen sicher, in einem mit großer Wahrscheinlichkeit, dem Diabetes mellitus vorangegangen ist. Daher ist es auch unwahrscheinlich, daß der Diabetes mellitus, der ja bei unseren Beobach-

tungen erst später auftritt, selbst eine Disposition für das Auftreten der perniciösen Anaemie hätte abgeben können. Es ist allerdings denkbar, daß eine bereits vorhandene Pankreatitis die Entstehung der Anaemia perniciosa begünstigt, während der Diabetes mellitus im allgemeinen erst später bei ausgedehnterer Pankreaserkrankung. hinzukommt. Diese Möglichkeit wird durch die in der letzten Zeit immer mehr in den Vordergrund rückende Theorie von der Darmgenese der perniciösen Anaemie gestützt. Die im Magendarmkanal vorhandene Noxe könnte auf direktem Wege zu einer Schädigung der Bauspeicheldrüse und damit auch zum Diabetes mellitus führen. Ebenso könnte — indem die Schädigung vom Darm aus durch den Ductus Choledochus in die Gallenblase gelangt — die von uns häufig beobachtete Kombination von perniciöser Anaemie und Gallenblasenerkrankung erklärt werden. Da die Gallenblase viel häufiger als die Bauchspeicheldrüse von Processen im Darmkanal betroffen zu werden pflegt, so ist es verständlich, warum wir öfters die kombinierte Erkrankung der perniciösen Anaemie mit der Gallenblase als mit der Bauchspeicheldrüse finden. Die Hypothesen, auf die sich jedoch diese Beobachtungen stützen, entbehren exakter wissenschaftlicher Begründung und gelten daher keineswegs als gesichert.

Nach unserer Ansicht ist es wahrscheinlicher, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen perniciöser Anaemie und Diabetes mellitus nicht besteht und daß das Zusammentreffen beider Krankheiten rein zufälliger Natur ist. Die Häufigkeit einer solchen Kombination ist keine große und geht nicht über das hinaus, was man bei der allgemeinen Verbreitung des Diabetes mellitus und der perniciösen Anaemie erwarten kann. Die Erkrankungen, die ganz unabhängig voneinander aufzutreten pflegen, zeigen keine gegenseitige Beeinflussung der Schwere und des klinischen Verlaufs. Bei dieser Auffassung fallen alle Deutungen fort, die genetische Zusammenhänge zwischen beiden Erkrankungen zu ermitteln versuchen.

Schrifttum.

ADLER, Hugo, Dtsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 137 S. 309, Bd. 154 S. 238, Bd. 155 S. 334 Klin. Wschr. Nr. 51 (1923). — ADLER, Hugo, F. SINEK und F. REIMANN, Med. Klin. Bd. 24 S. 853—854 (1928). Ztschr. f. klin. Med. Bd. 110 S. 309—333 (1929). — ALT, H. L., Arch. Int. Med. Bd. 93 S. 488—503 (1929). — BARCH, Fritz, Dtsch. Med. Wschr. S. 1674 bis 1675 (1929). — BECKER, Gösta, Arch. Med. scandinav .Bd. 63 H. 5/6 S. 478 bis 521 (1929). — BERNHARD, F., Dtsch. Ztschr. f. Chir. H. 236 S. 281 bis 299 (1932). — BITTORF, Patholog. d. Nebennieren Jena (1908). — BLUM, Gerda, Fol. haematol. (Lpzg.) Bd. 47 S. 185 bis 200 (1932). — BRUGSCH, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 173 S. 199—205 (1932). — CASTELLINO, Pietro, Folia med. (Napoli) Bd. 16 S. 9—28 (1930). — CHARLES, J. R. Brit. M. J. Bd. 2 S 1121—1123 (1928). — CHENEY, G., u. F. NIEMAND, Arch. Int. Med. Bd. 49 S. 925—933 (1932). — CHEVALER, Paul, Sang. Bd. 6 S. 359—401 (1932). — CHIRAY, M., I. PACEL et J. LE SAGE, Presse méd. Bd. 40 S. 1365—1367 (1932). — DAVIDSON, Stanley, Brit.. M J. Bd. 2 S. 1123—1124 (1928). Edinburgh Med. J., Bd. 35 S. 322—343 (1928). Lancet Bd. 2 S. 961—963 (1927). — DEUTSCH, Walter, und Ernst WAGENFELD, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 171 S. 73—77 (1931). — DONATH, Ferdinand, Klin. Wschr. S. 1380—1382 (1932). — DUBOIS, Biochem. Ztschr. Bd. 82. — EPPINGER, Die hepatolienalen Erkrankungen 1920. — EVANS, Frank A., Fol. haematol. Bd. 33 S. 132—150 (1926). — FABER, K., Die Krankheiten des Magens und Darms. Berlin 1904. J. Clin. Invest. Bd. 3 S. 206—227 (1926). FABER, K., u. A. NYFELDT, Erg. d. ges. Med. Bd. 11 S. 273—297 (1928). — FAHR, Th., Dtsch. Med. Wschr. S. 8—11 (1931). Virchow. Arch. Bd. 273 S. 864—883 (1929) u. Bd. 275 S. 288—304 (1930). — FERRANTI, F., Diagnosi Bd. 2 S. 3—15 (1932). — FODOR, E., und Stephan KUNIOS, Fol. haematol. (Lpzg.) Bd. 46 S. 93—102 (1931). — FOERSTERLING, Inaug. Dissert. Berlin 1898. — FONTANE, Alfred und Karl LAGEDER, Virchows Arch. Bd. 273 S. 553—610 (1929). — GOLDHAMER, S. Milton, J Clin. Invest. Bd. 11 S. 641—646 (1932). — GOUDSMIT, I., Nederl. Tijdschr. Geneesk S. 1447—1463 (1930). — GRASSHEIM, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 111 S. 601—612 (1929). — GUARINO Alberto, Giorn. Clin Med. Bd. 13 S. 264—289 (1932). — GULLAND, G. L., Brit Med. J. H. 3484 S. 669—672 (1927). — HARRIS, Seale, Intern. Clin. H. 2 S. 120—131 (1928). — HELD, I. W., u. A. A. GOLDBLOOM, Intern. Clin. H. 1 S. 179—218 (1929). — HITZROT, Lewis, Amer. J. Med. Sc. Bd. 177 S. 213—219 (1929). — HOLLER, Klin. Wschr. S. 1692 (1923). — ISAAC,

Erg. d. Inn. Med. Nr. 25 (1925). — JEHN, W., Münch., Med. Wschr. Nr. 79 S. 71 (1932). — JONES, N. W., u. T. M. JOYCE, Amer. J. of the Med. Sc. Bd. 173 S. 526—538 (1927). — KNORR, K. VON, Fol. haematolog. (Lpzg.) Bd. 43 S. 32—94 (1930). Wien. klin. Wschr. H. 41 S. 514 (1928). — KNORR, K. VON, u. A. KORANYI u. MIRGAY, Ztschr. f. d. ges. Med. Bd. 62 S. 290—307 (1928). — LANDAU, A., u. I. GLASS, Arch. f. Verdauungskrk. Bd. 46 S. 192—207 (1929). — Mc. LESTER, James S., J. amer. med. Assoc. Bd. 95 S. 719—721 (1930). — MACHT, David I., J. amer. med. Assoc. Bd. 89 S. 753—759 u. 766—768 (1927). — MANSFELD, Pflüges Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 152. — MARTIUS, Med. Klin S. 8 (1904). — MEINERTZ, J., Dtsch. Med. Wschr. H. 55 S. 218—220 (1929). — MENDERSHAUSEN, Alfred, Klin. Wschr. Nr. 44 4. Jahrg. — MINKOWSKI, Karlsbader ärztl. Vortr. Bd. 10 S. 184—197 Münch. Med. Wschr. S. 311—315 (1929). — MORAWITZ, P., Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 159 S. 85—92 (1928). Handbuch f. inn. Med. v. Bergmann-Staehelin Bd. 4. — MURPHY, William, P. Arch. of intern. Med. Bd. 37 S. 797—814 (1926). — NAEGELI, Fol. haem. Bd. 34 S. 1—6 (1927). Lehrbuch d. Blutkrankheiten (1931). Rever. belge. Sci. méd. Bd. 3 S. 524—532 (1931). Ther. d. Gegenwart Bd. 73 S. 157 bis 159 (1932). — NEUBURGER, J., Dtsch. Med. Wschr. Nr. 53 S. 997 (1927). Med. Klinik Bd. 24 S. 54—55 (1928). Ztschr. f. klin. Med. Bd. 121 S. 688—699 (1932). — PAPPENHEIM, Fol. haematol. Bd. 23 (1925). — RECKZEH, Dtsch. Med. Wschr. Nr. 8 S. 1396 (1913). — RIDDLE, Mathew C., J. Clin. Invest. Bd. 8 S. 69—88 (1929). — ROOT, H. F., J. amer. med. Assoc. Bd. 96 S. 928—933 (1931). — SCHAUMANN, Dtsch. Med. Wschr. Nr. 26 (1910). Ztschr. f. angew. Anat. u. Entwicklungslehre Bd. 6. — SCHUERANG, Arch. f. Dermat. u. Syphil. Bd. 121. — SCHUMANN, Richard, Münch. Med. Wschr. Nr. 78 S. 1557—1558 (1931). — SHOOKLOFF, Charles, Amer. int. Med. Bd. 5 S. 1161—1167 (1932). — SOKOLOW, A. N., Kazenskij med. J. Bd. 28 S. 83—88 (1932). — STEPHAN, Münch. Med. Wschr. Nr. 6 (1925). — TANAKA, Keiro, J. of Biochem. Bd. 14 S. 463—473 (1932). — TOLD, A. T., Brit. Med. Journ. Nr. 3421 S. 180—184 (1926). — UMBER, Friedr., Ztschr. f. ärztl. Fortbildg. Bd. 27 S. 681—685 (1930). — VEDDER, A., Erg. d. inn. Med. u. Kinderhlk. Bd. 38 S. 272—354 (1930). — WAELCHI, Fol. haematol. Bd. 82 (1924). — WEICKSEL, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 105 S. 332—348 (1927). — ZADEK, I., Dtsch. Med. Wschr. Nr. 9 (1922), und S. 1148 (1924). Klin. Wschr. Nr. 53 (1917), Nr. 33 (1924), Nr. 29 (1926) und Nr. 8 (1929). Med. Klinik Nr. 44 S. 1674—1677 (1926). Münch. Med. Wschr. Nr. 42 (1921) u. Nr. 28 (1924). Ztschr. f. klin. Med. Bd. 95 H. 1/3 (1922) und Bd. 103 H. 5/6 (1926). — ZYPKIN, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 38 S. 84 bis 118 (1929) u. Bd. 42 S. 340—365 (1931).

Lebenslauf.

Am 20. April 1902 wurde ich in Memel geboren. Ich besuchte von Ostern 1909 bis 1918 das Königliche Luisen-Gymnasium zu Memel und verließ die Schule mit der Obersekundareife. Zwei Jahre war ich dann an der Hindenburg-Oberrealschule zu Königsberg i. Pr. Am 1. Februar 1922 legte ich an der Oberrealschule im Osten zu Leipzig die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1922 studierte ich in Königsberg i. Pr. Medizin und ging dann nach Berlin, wo ich im Sommersemester 1925 die ärztliche Vorprüfung machte. In Berlin studierte ich bis zur ärztlichen Prüfung, die ich hier vor dem Prüfungsausschuß am 19. Mai 1930 bestand. Nach bestandener ärztlicher Prüfung bis zum 20. Mai 1931 war ich an der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln als Medizinalpraktikant tätig. Bis zum 1. Oktober 1932 war ich dann Privatassistent in der Klinik von Dr. Alfred Alexander, Berlin W., Achenbachstraße 15. Vom 1. November bis 31. Dezember 1932 arbeitete ich wieder an der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln. Seit dem 18. Januar 1933 bin ich als prakt. Arzt niedergelassen.